

**35. Ernst Koenigs und Franz Karl Hoffmann: Über eine neue Synthese des  $\beta$ -Kollidins und ein neues Parvölln.**

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 24. November 1924.)

Schon vor längerer Zeit hatte der eine von uns im Anschluß an die Synthese des Homo-cincholoipons<sup>1)</sup> den Versuch gemacht, das  $\beta$ -Kollidin (I) darzustellen, und zwar nach der Methode von Ladenburg, aus  $\beta$ -Äthylpyridin-Jodmethylat durch Erhitzen. Dabei entstand als Hauptprodukt Aldehyd-Kollidin (II) neben geringen Mengen einer höher siedenden Base. Wir haben diese Versuche wieder aufgenommen, obschon das  $\beta$ -Kollidin inzwischen sowohl von Rabe und Jantzen<sup>2)</sup>, als auch von Ruzicka und Fornasir<sup>3)</sup> erhalten worden ist; doch sind beide Verfahren recht kompliziert und für präparative Zwecke kaum geeignet. Kurz vor Abschluß dieser Untersuchung haben Tschitschibabin, Moschkin und Tjaschelowa<sup>4)</sup> eine Methode veröffentlicht, die das  $\beta$ -Kollidin zu einem verhältnismäßig leicht zugänglichen Stoff macht.

Das für die Versuche verwendete  $\beta$ -Äthylpyridin war z. T. aus Cinchonin durch Destillation mit Kali gewonnen worden, z. T. hatten wir es aus Aldehyd-Kollidin dargestellt, indem wir es zunächst durch Kondensation mit Formaldehyd in das Alkin verwandelten, dies mit Chromsäure zu 3-Äthylpyridin-6-carbonsäure aboxydierten, um endlich durch Abspaltung von Kohlendioxyd in mäßiger Ausbeute das  $\beta$ -Äthylpyridin zu erhalten. Wir stellten fest, daß bei der Umlagerung des  $\beta$ -Äthylpyridin-Jodmethylats nach Ladenburg in der Hauptsache Aldehyd-Kollidin (II) neben wenig  $\beta$ -Kollidin (I) entstand; die Bildung des letzteren konnten wir mit Sicherheit nachweisen. Um die Wanderung der Methylgruppe nach der  $\alpha'$ -Stellung zu verhindern, wollten wir die Reaktion bei einem Derivat des  $\beta$ -Äthylpyridins durchführen, bei welchem diese Stellung durch eine leicht zu entfernende Gruppe besetzt war. Da die Carbonsäure wahrscheinlich bei der Umlagerungstemperatur Kohlendioxyd abspalten würde, wählten wir die Vinylverbindung, das 6-Vinyl-3-äthylpyridin, das bereits Prausnitz<sup>5)</sup> aus dem Alkin dargestellt hat. Das Jodmethylat desselben ließ sich zwar durch Erhitzen auf 300° recht glatt in eine Base von der gewünschten Zusammensetzung überführen; doch stellte es sich heraus, daß die neue Verbindung gesättigt war. Ob die Vinylgruppe reduziert worden war, etwa durch den bei der Reaktion entstehenden Jodwasserstoff, oder ob sie durch eine Kondensationsreaktion in den gesättigten Zustand übergegangen war, läßt sich nicht mit völliger Sicherheit entscheiden, doch nehmen wir auf Grund der Analyse das letztere an; die Versuche zur Aufklärung dieser Reaktion werden fortgesetzt.

Um festzustellen, ob bei dieser Reaktion überhaupt Aussicht besteht, ein  $\gamma$ -Methylderivat des Pyridins zu erhalten, haben wir das Jodmethylat des Aldehyd-Kollidins (II) nach Ladenburg umgelagert und so ein

1) E. Koenigs und W. Ottmann, B. 54, 1343 [1921].

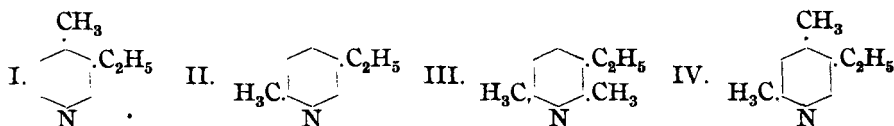
2) P. Rabe und E. Jantzen, B. 54, 925 [1921].

3) L. Ruzicka und V. Fornasir, Helv. 2, 338 [1919].

4) A. E. Tschitschibabin, P. A. Moschkin und L. S. Tjaschelowa, J. pr. [2] 107, 132 [1924].

5) G. Prausnitz, B. 25, 2394 [1892].

neues Parvulin erhalten; es mußte das 2.6-Dimethyl-3-äthyl-pyridin (III) oder das 4.6-Dimethyl-3-äthyl-pyridin (IV) vorliegen. Da die beiden Basen bisher noch nicht bekannt sind, wurde die neue Base durch Oxydation mit Chromsäure in die Tricarbonensäure übergeführt, diese konnte nur die Pyridin-3.4.6- oder -2.3.6-tricarbonensäure sein. Die erstere, die Berberonsäure, ist von Weidel<sup>6)</sup> durch Oxydation des Berberins, die letztere von Weiß<sup>7)</sup> durch Oxydation der  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Dimethyl-nicotinsäure erhalten worden. Nach den physikalischen Eigenschaften, wie Löslichkeit in Wasser, allmähliches Zersetzen beim Erhitzen, schien die zweite Säure vorzuliegen, doch sind diese Eigenschaften zu einer sicheren Identifizierung der Verbindung wenig geeignet; dagegen sind für beide Säuren ihre sehr schwer löslichen Calciumsalze, die durch ihren Krystallwassergehalt scharf unterschieden sind,



charakteristisch. Durch Analyse des Calciumsalzes stellten wir fest, daß wir die Pyridin-2.3.6-tricarbonensäure in Händen hatten. Unser Parvulin war also das 2.6-Dimethyl-3-äthyl-pyridin (III). Wird demnach das Jodmethylat des 6-Methyl-3-äthyl-pyridins (II) durch Erhitzen umgelagert, so wandert die Methylgruppe in erster Linie in die 2- und nicht in die 4-Stellung; unser Weg zur Darstellung des  $\beta$ -Kollidins (I) würde daher wohl auch dann nicht zum Ziele geführt haben, wenn die Vinylgruppe bei der Umlagerung unverändert geblieben wäre.

### Beschreibung der Versuche.

#### Synthese des $\beta$ -Kollidins (I).

22 g  $\beta$ -Äthyl-pyridin-Jodmethylat wurden etwa  $1\frac{1}{2}$  Stdn. im Einschmelzrohr auf  $300^{\circ}$  erhitzt, das Reaktionsprodukt, ein dickes, braunes Öl mit Natronlauge versetzt und mit Wasserdampf überdestilliert. Das Destillat wurde mit Äther aufgenommen, getrocknet und fraktioniert. Außer einem Vorlauf wurden 2 Fraktionen von  $170-180^{\circ}$  (3.6 g) und von  $180-200^{\circ}$  (0.8 g) erhalten. Durch nochmaliges genaues Destillieren und Bilden des Pikrats wurde festgestellt, daß die erste Fraktion fast vollständig aus Aldehyd-Kollidin bestand, Die zweite Fraktion siedete nach nochmaligem Destillieren bei  $198^{\circ}$  und erwies sich als reines  $\beta$ -Kollidin; Ausbeute 0.5 g.

Das Pikrat schmolz bei  $144^{\circ}$ ; der Misch-Schmelzpunkt mit dem aus Cinchonin gewonnenen  $\beta$ -Kollidin-Pikrat zeigte keine Depression.

0.0682 g Sbst.: 9.3 ccm N ( $18^{\circ}$ , 756 mm). —  $C_8H_{11}N$ ,  $C_8H_3O_7N_3$ . Ber. N 16.0. Gef. N 15.9.

#### Umlagerung des 6-Vinyl-3-äthyl-pyridin-Jodmethylats.

Wurden 15 g 6-Vinyl-3-äthyl-pyridin mit der berechneten Menge Jodmethyl versetzt, so erwärmte sich das Gemenge zunächst und erstarrte beim Erkalten zu einer festen, gelben Masse. Diese wurde nach 2-stdg. Stehen weitere 2 Stdn. im Einschmelzrohr auf  $300^{\circ}$  erhitzt. Das dunkle, ölige Reaktionsprodukt wurde alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert, wobei ein kaum in Wasser lösliches, hellgelbes Öl überging. Das Destillat wurde salzsauer gemacht, durch Ausziehen mit Äther von neutralen Produkten

<sup>6)</sup> H. Weidel, B. 12, 410 [1879].

<sup>7)</sup> L. Weiß, B. 19, 1309 [1886].

befreit, eingeengt und nach dem Alkalischemachen wiederum ausgeäthert. Nach dem Trocknen wurde der Äther verdampft und das Öl im Vakuum fraktioniert. Bei 30 mm Druck ging bis 105° 4 g Ausgangsmaterial, bei 106—107° 7.5 g einer neuen Base über. Zur völligen Reinigung wurde sie nochmals fraktioniert.

0.1311 g Stbst.: 0.3908 g CO<sub>2</sub>, 0.1057 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N. Ber. C 81.58, H 8.90. Gef. C 81.30, H 9.02.

Die neue Base ist ein wasserklares Öl von unangenehmem Geruch, das in Wasser kaum löslich ist.

Das Pikrat bildete gelbe Nadeln, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 164° schmolzen.

0.0690 g Stbst.: 9.0 ccm N (17°, 738 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 14.87. Gef. N 14.90.

Das platinchlorwasserstoffsäure Salz schied sich in orangeroten Nadeln vom Schmp. 104—105° ab.

Das Quecksilberchlorid-Doppelsalz krystallisierte in weißen Nadeln, die bei 137° schmolzen.

Im Gegensatz zu dem Vinyl-äthyl-pyridin entfärbte die neue Base eine Lösung von Brom in Eisessig nicht und wurde durch Kaliumpermanganat nur langsam angegriffen.

### 2.6-Dimethyl-3-äthyl-pyridin (III).

In der bei der Vinylverbindung beschriebenen Weise wurde das Aldehyd-Kollidin in das Jodmethylat verwandelt und dies durch 2-stdg. Erhitzen auf 300° umgelagert. Das Reaktionsprodukt wurde in derselben Weise aufgearbeitet und so als Hauptprodukt ein wasserklares Öl gewonnen, das bei 83—85° bei 23 mm Druck destillierte.

0.1572 g Stbst.: 0.4600 g CO<sub>2</sub>, 0.1387 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N. Ber. C 79.94, H 9.70. Gef. C 79.81, H 9.87.

Die Bestimmung des spezifischen Gewichts ergab  $d_{18}^{20} = 0.9120$ .

Das 2.6-Dimethyl-3-äthyl-pyridin ist ein farbloses Öl, das in Wasser wenig löslich ist.

Das Pikrat bildet hellgelbe, glänzende Blättchen, die bei 162° schmelzen.

0.0732 g Stbst.: 9.7 ccm N (18°, 756 mm). — C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 15.4. Gef. N 15.4.

Das platinchlorwasserstoffsäure Salz krystallisiert in orangefarbenen Blättchen vom Schmp. 178°.

Um die Stellung der neu eingetretenen Methylgruppe festzulegen, wurden die Seitenketten aboxydiert. 2 g der neuen Base wurden in verd. Schwefelsäure gelöst und allmählich mit 2-proz. Kaliumpermanganat-Lösung unter Erhitzen auf dem Wasserbade versetzt, bis die Permanganat-Farbe längere Zeit bestehen blieb, was nach etwa 3 Stdn. der Fall war. Das überschüssige Permanganat wurde durch Kochen mit Alkohol reduziert, die Lösung mit Bariumhydroxyd versetzt, das ausgeschiedene Manganhydroxyd durch Einleiten von Luft in das Dioxyd übergeführt, und das überschüssige Bariumhydroxyd durch Kohlensäure gefällt. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand mit Alkohol ausgezogen; dieser wurde wiederum verdampft und das hinterbleibende Salz nach Lösen in Wasser mit Silbernitrat gefällt. Das gut ausgewaschene Silbersalz wurde durch Schwefelwasserstoff zerlegt und durch Einengen der Lösung eine Säure in kleinen, glänzenden Blättchen erhalten, die in Wasser ziemlich löslich war und keinen deutlichen Schmelzpunkt hatte; sie begann bald über 100° zu sintern und zersetzte sich allmählich

bei weiterem Erhitzen unter Aufschäumen. Die Ausbeute war mäßig. Die Säure wurde in Wasser gelöst und mit Calciumacetat-Lösung versetzt; das Calciumsalz der Säure fiel hierbei in kleinen, harten Nadeln aus, die in Wasser fast unlöslich waren.

Das Calciumsalz der Pyridin-2.3.6-tricarbonensäure krystallisiert mit 4 Mol. Krystallwasser, das der Berberonsäure, der 3.4.6-Tricarbonensäure, mit 8 Mol. Die Analyse ergab, daß das erstere vorlag.

0.1432 g Stbst. verloren bei 100° 0.0164 g H<sub>2</sub>O.

$\text{Ca}_3(\text{C}_8\text{H}_2\text{O}_8\text{N})_2 + 4 \text{H}_2\text{O}$ . Ber. H<sub>2</sub>O 11.85. Gef. H<sub>2</sub>O 11.45.

Die so getrocknete Substanz wurde veräschet.

0.1268 g Stbst.: 0.0396 g CaO. —  $\text{Ca}_3(\text{C}_8\text{H}_2\text{O}_8\text{N})_2$ . Ber. Ca 22.43. Gef. Ca 22.32.

Zum Vergleich haben wir auch das berberonsaure Calcium analysiert.

0.2365 g Stbst. verloren bei 100° 0.0497 g H<sub>2</sub>O.

$\text{Ca}_3(\text{C}_8\text{H}_2\text{O}_8\text{N})_2 + 8 \text{H}_2\text{O}$ . Ber. H<sub>2</sub>O 21.19. Gef. H<sub>2</sub>O 21.02.

Die so getrocknete Substanz wurde veräschet.

0.1868 g Stbst.: 0.0573 g CaO. —  $\text{Ca}_3(\text{C}_8\text{H}_2\text{O}_8\text{N})_2$ . Ber. Ca 22.43. Gef. Ca 21.92.

### 36. Ernst Späth: Zur Synthese des $\psi$ -Ephedrins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 4. Dezember 1924.)

Gemeinschaftlich mit dem durch einen alpinen Unfall inzwischen verstorbenen Dr. Rudolf Göhring<sup>1)</sup> hatte ich 1920 eine Synthese der beiden natürlichen Ephedrine (Ephedrin und  $\psi$ -Ephedrin) durchgeführt und hierdurch einen klaren Beweis für die durch die gründlichen Arbeiten von Ernst Schmidt<sup>2)</sup> wahrscheinlich gemachte Konstitution dieser stereoisomeren Alkaloide  $\text{C}_8\text{H}_5\text{.CH(OH).CH(NH.CH}_3\text{).CH}_3$  erbracht. Die vorher und gleichzeitig mitgeteilten synthetischen Versuche von E. Fourneau<sup>3)</sup> und Eberhard<sup>2)</sup> können nicht als Synthesen der natürlichen Ephedrine angesehen werden, weil die Konstitution der namentlich von Fourneau erhaltenen Verbindungen nicht in allen Fällen eindeutig ermittelt und außerdem ein Vergleich mit den natürlichen Ephedrinen nicht vorgenommen werden konnte. Denn es gelang diesen Autoren weder die Spaltung ihrer synthetischen Racemverbindungen in die optisch aktiven Komponenten, die mit den natürlichen Basen identisch sein konnten, noch wurden die Alkaloide racemisiert und in dieser Form mit den synthetischen Verbindungen verglichen. Der von E. Fourneau synthetisierte Körper von der Schmidtschen Formel der Ephedrine war mit keinem der von Göhring und mir erhaltenen racemischen Ephedrine identisch. Das von Eberhard dargestellte *rac.*  $\psi$ -Ephedrin war unserem racemischen  $\psi$ -Ephedrin wohl sehr ähnlich, doch im Schmelzpunkt des Chlorhydrates und durch die Bildung eines abnormen Goldsalzes so weit verschieden, daß wir eine Identität dieser Verbindungen nicht annehmen konnten.

In einigen neueren Arbeiten, die mit Puyal<sup>3)</sup> und S. Kanao<sup>4)</sup> durchgeführt werden, kommt Fourneau auf seine früheren synthetischen Ver-

<sup>1)</sup> M. 41, 319 [1920].

<sup>2)</sup> Literaturzusammenstellung in M. 41, 319 [1920] und E. Fourneau und S. Kanao, Bl. [4] 35, 622 [1924].

<sup>3)</sup> Ann. esp. fis. et Quim. 1922, 394. <sup>4)</sup> Bl. [4] 35, 614 [1924].